

DOCUMENTO DE CONSENSO

Manejo de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento en mujeres en edad fértil: parte 2



R. García-Ramos^{a,*}, D. Santos-García^b, A. Alonso-Cánovas^c, M. Álvarez-Sauco^d, B. Ares^e, A. Ávila^{f,g}, N. Caballol^g, F. Carrillo^{h,s}, F. Escamilla Sevillaⁱ, E. Freire^{d,j}, J.C. Gómez Esteban^k, I. Legarda^l, L. López Manzanares^m, E. López Valdés^a, I. Martínez-Torresⁿ, M. Mata^o, I. Pareés^{c,p}, B. Pascual-Sedano^{q,r,s}, J.C. Martínez Castrillo^c y P. Mir^{h,p}

^a Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISCC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

^c Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

^e Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^f Consorci Sanitari Integral, Hospital General de l'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Consorci Sanitari Integral, Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^h Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

ⁱ Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS), Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^j Hospital IMED Elche, Elche, Alicante, España

^k Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, Vizcaya, España

^l Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^m Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

ⁿ Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^o Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^p Hospital Rúber Internacional, Madrid, España

^q Estudios de Ciencias de la Salud, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^r Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España

^s Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España

Recibido el 1 de mayo de 2020; aceptado el 5 de mayo de 2020

Accesible en línea el 24 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Corea;
Distonía;

Resumen

Introducción: Muchas enfermedades que cursan con trastornos del movimiento hiperkinético comienzan o afectan a mujeres en edad fértil. Es importante conocer los riesgos que tienen

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciaamosg@gmail.com (R. García-Ramos).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.012>

0213-4853/© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Síndrome de Tourette;
Síndrome de piernas inquietas;
Embarazo

las mujeres con estas enfermedades durante el embarazo, así como los posibles efectos de los tratamientos sobre el feto.

Objetivos: Definir las características clínicas y los factores que condicionan la vida de la mujer en edad fértil con distonía, corea, síndrome de Tourette, temblor y síndrome de piernas inquietas. Definir una guía de actuación y manejo del embarazo y lactancia en las pacientes con esta enfermedad.

Desarrollo: Este documento de consenso se ha realizado mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva y discusión de los contenidos llevadas a cabo por un Grupo de Expertos en Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

Conclusiones: En todas las mujeres que padecen o comienzan con trastornos del movimiento hiperkinéticos se debe valorar el riesgo-beneficio de los tratamientos, reducir al máximo la dosis eficaz o administrarlo de forma puntual en los casos en que sea posible. En aquellas enfermedades de causa hereditaria es importante un consejo genético para las familias. Es importante reconocer los trastornos del movimiento desencadenados durante el embarazo como determinadas coreas y síndrome de piernas inquietas.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Chorea;
Dystonia;
Tourette syndrome;
Restless legs syndrome;
Pregnancy

Management of Parkinson's disease and other movement disorders in women of childbearing age: Part 2

Abstract

Introduction: Many diseases associated with hyperkinetic movement disorders manifest in women of childbearing age. It is important to understand the risks of these diseases during pregnancy, and the potential risks of treatment for the fetus.

Objectives: This study aims to define the clinical characteristics and the factors affecting the lives of women of childbearing age with dystonia, chorea, Tourette syndrome, tremor, and restless legs syndrome, and to establish guidelines for management of pregnancy and breastfeeding in these patients.

Results: This consensus document was developed through an exhaustive literature search and a discussion of the content by a group of movement disorder experts from the Spanish Society of Neurology.

Conclusions: We must evaluate the risks and benefits of treatment in all women with hyperkinetic movement disorders, whether pre-existing or with onset during pregnancy, and aim to reduce effective doses as much as possible or to administer drugs only when necessary. In hereditary diseases, families should be offered genetic counselling. It is important to recognise movement disorders triggered during pregnancy, such as certain types of chorea and restless legs syndrome.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los trastornos del movimiento hiperkinéticos son un grupo heterogéneo de síndromes y enfermedades que pueden ocurrir desde edades tempranas hasta la senectud. Por lo tanto, tal como ocurre en la enfermedad de Parkinson su aparición en época fértil de la mujer es un hecho en muchas de ellas, y debemos conocer y saber afrontar estas enfermedades en esta etapa de la vida.

Un grupo de expertos del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología (SEN) ha elaborado un documento de consenso con el objetivo de facilitar el manejo diagnóstico-terapéutico de los trastornos del movimiento en la mujer durante la edad fértil, y en

especial durante el embarazo y la lactancia, dado el riesgo que conlleva esta situación y la responsabilidad que genera. En esta segunda parte abordamos el manejo de los trastornos del movimiento hiperkinéticos, como distonía, corea, síndrome de Tourette, temblor y síndrome de piernas inquietas, por ser los más prevalentes y los que más repercusión tienen en las pacientes.

Dicho documento se ha llevado a cabo a través de una revisión exhaustiva de la literatura mediante la búsqueda bibliográfica en la que se emplearon las siguientes bases de datos: Brain, PubMed, Web of Science, PEDro, Scopus, CINAHL y ScienceDirect, así como el conocimiento derivado de la práctica clínica. A partir de esta revisión se ha redactado unas recomendaciones consensuadas por todos,

que pretenden orientar el manejo de los trastornos del movimiento durante el embarazo y la lactancia.

Distonía y mujer en edad fértil

La distonía es un trastorno del movimiento que en la mayoría de los casos comienzan en la edad adulta joven y algunas en la infancia, por lo que es probable que podamos encontrarlos con pacientes con distonía embarazadas o con deseo de tener descendencia. El embarazo en las pacientes con distonía requiere un abordaje multidisciplinar.

Se han descrito casos de distonía de inicio durante el embarazo con resolución antes del parto o tras el mismo. Esta entidad, por su analogía con la corea gravídica, se ha denominado distonía gravídica^{1,2}. Por otro lado, las reacciones distónicas agudas a fármacos como la metoclopramida también pueden ocurrir en mujeres embarazadas³.

El curso clínico durante el embarazo de una distonía existente previamente durante el embarazo suele ser estable, aunque es posible encontrar mejorías o empeoramientos^{4,5}.

Los tratamientos disponibles para la distonía son sintomáticos y crónicos, por lo que no siempre se puede realizar una retirada completa de la medicación. Por regla general, en mujeres embarazadas siempre hay que realizar un minucioso balance de riesgo/beneficio de los fármacos, y utilizar la dosis mínima posible que controle la distonía de forma aceptable. Por tanto, intentaremos una reducción gradual de la dosis de los fármacos antes del embarazo en caso de embarazos programados o durante el mismo, en los no planificados (fig. 1).

Tratamientos utilizados durante el embarazo en pacientes con distonía

Fármacos orales

Los fármacos orales habitualmente utilizados para la distonía son:

Trihexifenidilo: fármaco anticolinérgico. No hay estudios del riesgo teratogénico o toxicidad embrionaria en animales, y no hay datos concluyentes en humanos. Su uso se ha relacionado con convulsiones eclámpicas⁶.

Baclofeno: agonista GABAérgico. Estudios en roedores han mostrado un aumento de la incidencia de espina bífida⁷ y un neonato sufrió convulsiones tras una exposición a baclofeno intrauterino⁸. Se aconseja una reducción gradual, debido al riesgo de síndrome de retirada (convulsiones). En el supuesto de que esto ocurra, es aconsejable su reintroducción⁷. Existen varios casos reportados de uso de baclofeno intratecal para espasticidad y distonía mostrando una buena seguridad para la madre y el feto. En la mayoría de los casos, en el parto se optó por una cesárea programada, aunque también hay algunos casos descritos de parto vaginal sin incidencias⁹.

Benzodiacepinas: no parecen asociarse a riesgo de malformaciones fetales, sin embargo, en el neonato pueden causar un síndrome de retirada, riesgo de convulsiones, depresión respiratoria e hipotonía¹⁰. En caso de decidir mantener el fármaco, se aconseja utilizar dosis bajas e informar detalladamente a la madre sobre los posibles riesgos.

Levodopa: es el tratamiento de elección en la distonía con respuesta a levodopa.

Toxina botulínica

Las infiltraciones de toxina botulínica suelen ser el tratamiento de elección en las distonías focales.

No hay una recomendación clara respecto al uso de la toxina botulínica en el embarazo. Los estudios en humanos son escasos y los estudios en animales han mostrado efectos adversos sobre el feto. La toxina botulínica es una molécula grande, por lo que probablemente no atraviese la barrera placentaria de forma pasiva. No obstante, no se puede excluir un transporte activo de la molécula¹¹. Con los años se han ido reportando casos de embarazo durante el tratamiento con toxina botulínica, sin afectación del feto¹² y, aunque por regla general no se recomienda el tratamiento durante el embarazo¹³, la creciente evidencia apoya su uso en casos seleccionados.

Por tanto, lo aconsejable sería suspender esta terapia siempre que sea posible. Cuando su suspensión pueda suponer un riesgo inaceptable para la madre, se puede plantear continuar el tratamiento siempre intentando utilizar las dosis mínimas eficaces y con los controles fetales adecuados.

Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda (ECP) del globo pálido interno (GPI) es un tratamiento eficaz en la distonía generalizada y en algunas formas de distonías focales¹⁴. La ECP permite una reducción o incluso suspensión de la medicación convencional, lo que sin duda tiene un beneficio ante futuros embarazos.

En una serie de 11 pacientes que quedaron embarazadas y que se habían intervenido previamente con ECP por trastornos del movimiento (5 con distonía), no se produjeron complicaciones durante el embarazo, parto o/ni tampoco problemas pediátricos. En una paciente la localización del neuroestimulador a nivel subclavicular limitó la lactancia por dolor local y en otra paciente con el neuroestimulador a nivel abdominal, se produjo malestar por estiramiento del cable extensor conforme progresaba el embarazo. Posibles empeoramientos de la distonía durante el embarazo pueden hacer necesarios ajustes en los parámetros de estimulación. El parto fue vía vaginal en 3 pacientes y cesárea en el resto. En la mayoría de los partos por cesárea, esta se realizó por precaución, ante el desconocimiento de los riesgos asociados a los partos con sistemas implantados¹⁵.

En otra serie de 6 pacientes¹⁶ tratadas con ECP del globo pálido, los embarazos y los partos se desarrollaron sin complicaciones, excepto un niño que nació prematuro (35 semanas). En 4 pacientes el parto fue vaginal y en el resto se hizo por cesárea programada.

En caso de cesárea, es necesario apagar la neuroestimulación si se va a utilizar una electrocoagulación monopolar y recordar que la diatermia está contraindicada. Una adecuada profilaxis antibiótica también es aconsejable para evitar bacteriemias y riesgo de infección del sistema de ECP.

Seguimiento del embarazo y parto

La situación ideal sería que el embarazo fuera planeado y que pudiéramos discutir, de antemano, con nuestras

DISTONIA	TOURETTE
<ul style="list-style-type: none"> El curso clínico de la distonía durante el embarazo suele ser estable. Se recomienda la retirada de los fármacos para el tratamiento de la distonía o si no es posible reducir al máximo la dosis de los mismos. No se aconseja el uso de toxina botulínica durante el embarazo. La ECP previo al embarazo parece que es segura para la madre y el feto durante el embarazo. Se recomienda consejo genético y diagnóstico genético preimplantacional 	<ul style="list-style-type: none"> La utilización o retirada de un tratamiento farmacológico durante el embarazo debe individualizarse en cada paciente. En caso de precisar medicación, se recomienda Haloperidol, Fluoxetina, Metil-fenidato, Anfetaminas ó Bupropion. Durante la lactancia materna debe evitarse la Clonidina y las anfetaminas. Con evidencias limitadas, la ECP podría ser una alternativa para mujeres con SGT grave que desean tener hijos.
COREA	TEMBLOR
<ul style="list-style-type: none"> Algunos tipos de corea son característicos o exclusivos de las mujeres edad fértil como el Corea de Sydenham o el asociado a Lupus Eritematoso Sistémico. Si el corea es leve, es mejor no tratar con fármacos pues el riesgo supera el beneficio. Haloperidol y clorpromacina parecen seguros a dosis bajas salvo en primer trimestre. En caso de mujeres portadoras de Enfermedad de Huntington o con la enfermedad es muy importante el consejo genético y valorar posibilidades reproductivas. 	<ul style="list-style-type: none"> El temblor a edad joven no suele ser muy incapacitante. En muchos casos es posible la retirada de medicación En caso de que sea grave y precise medicación valorar el uso de propranolol y gabapentina a partir del primer trimestre.

Figura 1 Algoritmo de manejo de los trastornos del movimiento en el embarazo.

pacientes las implicaciones del mismo: evolución de la distonía, manejo farmacológico, parto y lactancia.

En las pacientes con tratamientos con riesgo de teratogenia es aconsejable la valoración por una unidad de diagnóstico prenatal. En esta unidad se valora el riesgo teratógeno del tratamiento y se realizan los seguimientos oportunos como embarazos de alto riesgo.

Lactancia

Los datos sobre la excreción en la leche materna de los fármacos usados para el tratamiento de la distonía es escasa o desconocida. Los fármacos anticolinérgicos tienen riesgo de producir efectos antimuscarínicos en el lactante, y las benzodiacepinas y el baclofeno riesgo de sedación. No hay estudios sobre el uso de la toxina botulínica en la lactancia. Dado que los datos son insuficientes, no se recomienda su uso, aunque parece poco probable que la toxina botulínica se excrete en la leche materna¹³. La ECP parece segura en cuanto a la lactancia. No obstante, si el neuroestimulador se localiza a nivel subclavicular puede causar cierto malestar.

Consejo genético

En los casos de distonía con diagnóstico genético es necesario el consejo genético y ofrecer la posibilidad de diagnóstico preimplantación o prenatal.

Es posible en casos seleccionados realizar un diagnóstico de preimplantación con selección de embriones no afectados o de diagnóstico prenatal, bien por amniocentesis o por un

método más novedoso y no invasivo que detecta el ADN fetal en la sangre materna.

Corea

El corea puede aparecer en mujeres de edad fértil, dado que muchas causas de corea secundario son hereditarias. Pero algunas causas heredo degenerativas de corea tienen peculiaridades en las mujeres de edad fértil afectas. En la enfermedad de Huntington se ha objetivado mayor velocidad de progresión, mayor gravedad en escalas motoras y funcionales, y mayor frecuencia de depresión¹⁷.

En la ataxia telangiectasia existe un aumento de riesgo de cáncer de mama (OR: 2,9), con un riesgo vital de hasta el 25% por lo que se recomienda mamografía anual al menos desde los 40 años¹⁸. La enfermedad de Wilson conlleva un riesgo aumentado de hepatotoxicidad en el feto, así como la muerte fetal y el empeoramiento de la función hepática y la anemia hemolítica para la madre (fig. 1).

Algunos tipos de corea son característicos o exclusivos de las mujeres en edad fértil como el corea de Sydenham o el asociado al lupus eritematoso sistémico¹⁹. El corea que comienza durante el embarazo suele ser de causa inmune, secundario (vascular, tirotoxicosis, hiperglucemia no cetósica en diabetes mellitus o farmacológico) o por enfermedades heredo degenerativas (Wilson, Huntington)³.

Si el corea es leve, el riesgo de los fármacos anticoreicos no supera el beneficio, pero en los casos graves (hipertermia, rabdomiolisis, mioglobulinuria) pueden cursar con

Tabla 1 Resumen de los tratamientos del corea en el embarazo, la lactancia y la toma de anovulatorios

Fármaco	Embarazo	Lactancia	Anovulatorios
Tetrabenazina	C	???	Sí
Reserpina	C	Alto	Sí
Valbenazina	C	???	Sí
Deutetrabenazina	C	???	Sí
Haloperidol	C ^a	Bajo	Sí
Clorpromacina	C ^a	Bajo	Sí
Olanzapina	C	Muy bajo	Sí
Risperidona	C	Muy bajo	Sí
Quetiapina	C	Muy bajo	Sí
Tiaprida	C	Bajo	Sí
Pimozide	C	Alto	Sí
Clozapina	B	Bajo	Sí
Carbamacepina	C	Muy bajo	No (bajo estrógenos)
Fenitoína	C	Muy bajo	No (bajo estrógenos)
Valproico	C	Muy bajo	Sí
Levetiracetam	C ^a	Muy bajo	Sí
D-penicilamina	Teratógeno (cutis laxa, micrognatia, contracturas, agenesia del cuerpo calloso, mielodepresión)	Muy bajo	Sí
Cinc	C ^a	Muy bajo	Sí
Alfa-metildopa	B	Bajo	Sí
Clonazepam	B	Bajo	No (bajo estrógenos)
Corticoides	C ^a	Muy bajo	Sí
Inmunoglobulinas	C ^a	Muy bajo	Sí
Plasmaféresis	Aplicable		
Amantadina	B	Bajo	Sí
Levodopa	B	Bajo	Sí

EP: enfermedad de Parkinson; NR: no reportado; TM: trastornos del movimiento.

^a Los fármacos presentan un perfil más favorable de riesgo/beneficio en casos graves.

Fuente: adaptada de Seier e Hiller⁴⁵.

morbimortalidad materna y fetal, y deben tratarse. Haloperidol y clorpromacina parecen seguros a dosis bajas salvo en el primer trimestre, y su complicación más frecuente son los fenómenos distónicos transitorios. Se han comunicado embarazos a término (un caso de pequeño defecto ventricular) expuestos a tetrabenazina desde el segundo trimestre. Un caso de *chorea gravidarum* por Moya-Moya se trató con éxito con alfa-metildopa, que tiene mejor perfil de seguridad (B) en el embarazo²⁰. En los casos de enfermedad de Wilson en los que el tratamiento quelante debe mantenerse el cinc es más seguro que la penicilamina³ (tabla 1).

Consejo genético

La enfermedad de Huntington (EH; OMIM #143100) es autosómica dominante, y se debe a la expansión de la secuencia repetida del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen de la huntingtina (HTT). Según el número de repeticiones, distinguimos: alelos en rango de normalidad (hasta 26 repeticiones CAG), alelos intermedios (27 a 35 repeticiones) y alelos patológicos, con más de 36 repeticiones. Entre 36 y 39 repeticiones hablamos de penetrancia incompleta, y a partir de 40 repeticiones es completa, implicando que el sujeto desarrollará invariablemente la enfermedad en algún

momento. A partir de 27 repeticiones existe riesgo de expansión en la descendencia, incluso, y dependiente del número, hasta alcanzar el rango patológico.

La EH es la causa más frecuente de corea hereditario. Como el inicio clínico de la EH suele ser entre los 30 y los 50 años, impacta de forma crucial en la franja fértil, y supone un alto estrés tanto para los sujetos en riesgo, como para los neurólogos, por la complejidad de las decisiones a tomar, y cómo transmitir las a los pacientes. Podemos enfrentarnos a varios escenarios: sujetos jóvenes, asintomáticos, con antecedentes familiares y deseo de descendencia, o pacientes ya sintomáticos, que expresen el deseo de tener hijos.

Al realizar el consejo genético se debe incluir la discusión pormenorizada de las diferentes opciones reproductivas: diagnóstico genético preimplantacional (DGP), diagnóstico prenatal (DP), continuar con el embarazo sin test genético, donante sano o adopción. Así mismo, deberíamos asegurarnos de que los futuros padres conocen los posibles resultados e implicaciones: mutaciones con penetrancia completa/incompleta, rango intermedio y normal.

Es muy importante realizar el test predictivo siempre en mayores de edad con valoración previa por psiquiatría y psicología, y dar el resultado de manera multidisciplinar. El protocolo de cómo llevarlo a cabo está en las recomendaciones internacionales publicadas en 2013²¹.

El DGP está permitido en España en caso de enfermedades graves de aparición precoz y no susceptibles de curación, incluyéndose la EH. En el DP el estudio genético se realiza sobre la gestación en curso, y en caso de feto afecto, los padres se enfrentan a la decisión de tener que abortar. Si los futuros padres tienen claro que no abortarían, no está indicado realizar DP. Recientemente algunos grupos²² proponen el estudio de ambos progenitores, y no solo el que esté en riesgo de EH, basándose en estudios que han probado que la expansión CAG se observa con más frecuencia en población general de lo previamente estimado, debiendo considerar esta opción cuidadosamente de cara a futuro.

En el resto de las enfermedades hereditarias que causan corea se debe seguir el mismo protocolo.

Tourette

Dado que los tics en el síndrome de Tourette (ST) se establecen en su mayor parte en la infancia o en la adolescencia, no es raro encontrar mujeres con ST en edad fértil²³.

Aunque con evidencias limitadas, parece que el curso del SGT es diferente en varones y mujeres en la edad adulta^{19,24}. Las mujeres presentan mayor probabilidad de extensión de los tics a otras regiones corporales, y de empeoramiento de los tics después de la adolescencia (en contraste con la mejoría de los tics en los varones), mayor gravedad²⁴ y más afectación funcional en dominios sociales¹⁹.

No existe una asociación consistente entre la gravedad de los tics y los niveles de hormonas sexuales. En una encuesta sobre el efecto de los cambios hormonales en los tics en 47 mujeres en edad reproductiva, un 26% de las mujeres referían empeoramiento de la frecuencia de los tics en la fase premenstrual. No obstante, no refirieron cambios en otras condiciones sujetas a cambios hormonales, como el embarazo, la ingesta de anticonceptivos orales o la menopausia²⁵. Un estudio prospectivo en 8 mujeres con ciclos menstruales regulares, no objetivó relación entre niveles de estrógenos y la severidad del TOC o de los tics²⁶. El ST no parece tener un efecto negativo sobre el embarazo²⁵ (fig. 1).

Tratamiento farmacológico durante el embarazo

El tratamiento debe individualizarse, considerando riesgo-beneficio, posibles efectos teratogénicos sobre el feto, y procurando utilizar la dosis menor posible que controle la sintomatología en la madre.

En la mayor parte de las mujeres con SGT los tics no son incapacitantes, y se tolera bien la retirada de la medicación durante el embarazo³. No obstante, en los casos graves con tics violentos, puede ser necesario mantener el tratamiento para evitar riesgos físicos durante la anestesia epidural y el parto.

Neurolepticos: los neurolepticos se consideran seguros para el embarazo, si bien los datos de seguridad —en especial para los de nueva generación—, son limitados. El haloperidol se prefiere en el embarazo frente a otros neurolepticos debido a que así se minimizan los efectos anticolinérgicos, antihistamínicos e hipotensivos de otros neurolepticos. Deben evitarse los medicamentos de

liberación prolongada (depot), para limitar la duración de los efectos adversos en el neonato²⁶.

Antidepresivos: los antidepresivos son utilizados comúnmente en el TOC asociado al ST. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN) se consideran seguros en el embarazo⁴⁸. Si es necesaria la terapia farmacológica, se recomienda utilizar fluoxetina²⁶. Se consideran alternativas aceptables, aunque con menos nivel de evidencia, la fluvoxamina, la paroxetina o la sertralina. Debe monitorizarse al neonato para descartar efectos de la medicación o síndrome de retirada²⁶.

Alfa-adrenérgicos: los datos que existen sobre el uso metilfenidato y anfetaminas durante el embarazo en pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) indican que no aumentan la tasa de anomalías congénitas mayores²⁷. Hay muy pocos datos sobre el uso de atomoxetina y guanfacina. El uso de la clonidina como antihipertensivo y de bupropión como antidepresivo, no parecen incrementar la tasa de anomalías congénitas. En caso de ser imprescindible el tratamiento, se recomienda metilfenidato, anfetaminas o bupropión^{27,28}. Aunque la mayor parte de estos fármacos se secretan en leche materna, las concentraciones en los neonatos son bajas excepto para la clonidina y las anfetaminas, que deben evitarse en esta situación.

Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda (ECP) podría tener un papel en el tratamiento de mujeres con SGT incapacitante que desean tener hijos⁹. En un estudio retrospectivo de 11 mujeres embarazadas con diversos trastornos del movimiento tratadas con ECP, 2 pacientes con SGT pudieron retirar por completo la medicación después de la cirugía. Los parámetros fueron modificados durante el embarazo, precisando incremento del voltaje durante el embarazo, y se volvió a los parámetros originales a los 3 meses del parto. Los embarazos se produjeron a término, siendo posible la lactancia materna¹⁵.

Temblor

El temblor esencial es uno de los trastornos del movimiento más comunes, y afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. La incidencia aumenta con la edad, y no existen diferencias en la prevalencia entre varones y mujeres. La edad de inicio puede ser tan temprana como durante la infancia, y tiene una distribución bimodal, con picos de edad en la segunda y sexta décadas de la vida²⁹. De ahí que es frecuente que existan mujeres en edad fértil con temblor esencial.

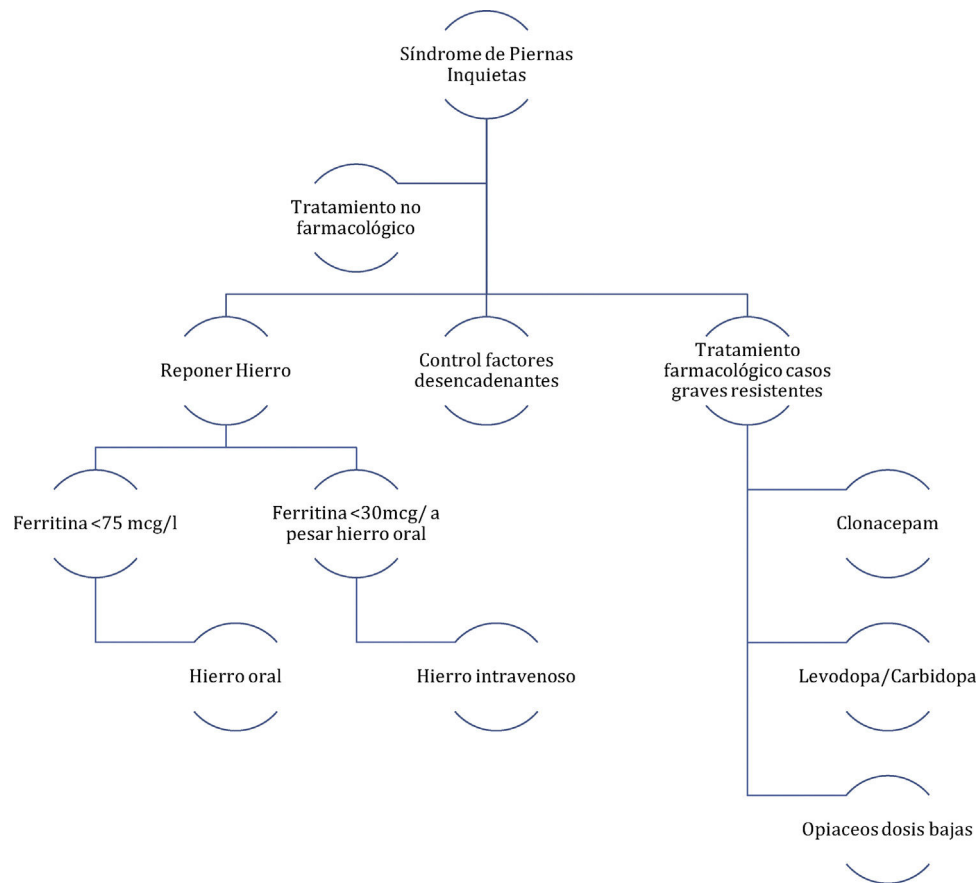
Entre las causas de temblor secundario, es muy importante descartar durante el embarazo causas farmacológicas, metabólicas (alteraciones tiroideas, glucemia), estrés o el comienzo de una enfermedad neurodegenerativa como parkinsonismo o distonía¹⁹.

El tratamiento del temblor durante el embarazo solo está indicado cuando el temblor es incapacitante³⁰. Se debe valorar el riesgo-beneficio del tratamiento y en la mayoría de los casos es aconsejable retirar los fármacos. En los embarazos

Tabla 2 Recomendaciones en el embarazo y en la lactancia de los fármacos más frecuentemente usados en el tratamiento del temblor

Fármacos	Grado FDA de recomendación en el embarazo	Riesgos	Recomendación en la lactancia
Propranolol	C	Durante el primer trimestre asociado a retraso del crecimiento intrauterino y defectos cardiovasculares	Riesgo muy bajo
Primidona	D	Riesgo de retraso del crecimiento intrauterino Malformaciones craneofaciales y cardíacas	Riesgo bajo (vigilar sedación, apnea y dificultades de alimentación durante el periodo neonatal)
Topiramato	D	Riesgo de retraso psicomotor Riesgo de paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino	Riesgo muy bajo (aparición de diarrea, irritabilidad o sopor en el lactante)
Gabapentina	C	Riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer	Riesgo muy bajo
Zonisamida	D	Riesgo de malformaciones paladar hendido y retraso del crecimiento intratuterino	Riesgo bajo (vigilar en el lactante: apetito, curva de peso, desarrollo psicomotor, irritabilidad, diarrea, deshidratación o acidosis)

FDA: U.S. food and drug administration.

Fuente: Arfman et al.⁴⁶ y Burch⁴⁷.**Figura 2** Algoritmo de manejo del síndrome de piernas inquietas en embarazadas.Fuente: figura modificada de Picchietti et al.³⁸.

planificados hay que quitarlo antes, excepto en pacientes muy incapacitados, siempre teniendo en cuenta los riesgos de teratogenia. Si la paciente quedara embarazada estando en tratamiento se debe valorar el riesgo-beneficio de los fármacos y retirar siempre que sea posible. Los fármacos más frecuentemente usados en el temblor son propranolol, primidona, topiramato, gabapentina y zonisamida, consultar la [tabla 2](#) para ver el grado de recomendación en el embarazo. En casos graves está indicado el tratamiento del temblor con ECP talámica o ultrasonidos focalizados a alta frecuencia (HIFU), los cuales, se deben realizar antes o después del embarazo ([fig. 1](#)).

Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es una entidad muy prevalente, pues aparece entre el 2-10% de la población³¹. Es 2 veces más frecuente en mujeres que en varones³². El embarazo se considera un factor de riesgo, pues el SPI es más frecuente en mujeres que han tenido embarazos, comparado con varones y mujeres nulíparas³³.

La prevalencia del SPI durante el embarazo según los estudios publicados está entre el 15-25%. Suele comenzar en el segundo trimestre, los síntomas más graves son en el tercer trimestre y acostumbra a desaparecer después del parto. En general, parece que el SPI que se manifiesta por primera vez durante el embarazo tiene buen pronóstico y suele desaparecer tras un mes del parto³⁴. Pero en algunos casos, los síntomas aparecen por primera vez durante el embarazo para luego persistir después del parto como SPI idiopático. Se consideran factores de riesgo independientes para el SPI durante el embarazo: tener antecedentes familiares, haber padecido SPI en embarazos previos, tener SPI previo al embarazo y tener una hemoglobina de < 1 g/dl previa al embarazo³⁵.

El SPI durante el embarazo puede producir alteraciones en el curso del mismo, debido a que los síntomas pueden asociarse con gran estrés, alteraciones del sueño y de esta manera influir negativamente en las pacientes y el desarrollo del feto. Se ha asociado a complicaciones durante el embarazo como la hipertensión, la enfermedad cardiovascular, la preeclampsia y el parto prematuro³⁶.

La fisiopatología del comienzo del SPI durante el embarazo es compleja. Se sabe que influyen factores dietéticos (déficit de hierro, vitamina D y ácido fólico), factores hormonales (aumento de estrógenos), cambios fisiológicos (insuficiencia venosa y ganancia de peso) y predisposición genética durante el embarazo. Esto es importante tenerlo en cuenta para hacer un correcto e individualizado abordaje terapéutico³⁷.

Un comité de expertos publicó en el año 2014³⁸ unas recomendaciones para el abordaje de mujeres embarazadas con SPI. De entre las principales recomendaciones destacan como reglas generales del tratamiento las siguientes: las decisiones de tratamiento deben basarse en la gravedad de los síntomas, los riesgos beneficios de los fármacos y consideraciones individuales de la paciente; se deben considerar las terapias no farmacológicas como primera elección; para el tratamiento farmacológico usar la menor dosis eficaz y, si es posible mediante administración puntual; reponer de hierro a todas las pacientes ([fig. 2](#)).

Tratamiento no farmacológico

Se recomienda realizar ejercicio físico de moderada intensidad, así como yoga. Las medidas que favorecen el retorno venoso también pueden ser eficaces tales como masajes, medias de compresión elástica y métodos de compresión neumática de las piernas. Igualmente es importante revisar todas las medicaciones que toma la paciente y retirar aquellas que puedan estar influyendo negativamente. En los casos con SAOS el tratamiento de este puede mejorar la clínica del SPI³⁸.

Tratamiento farmacológico

Hierro: se recomienda reponer con hierro a las embarazadas con SPI y ferritina < 75 µg/l. Inicialmente se debe recomendar hierro oral. Para aquellas mujeres con síntomas graves, que estén en el tercer trimestre y que a pesar de la administración de hierro oral la ferritina sea < 30 µg/l se debe valorar tratamiento con hierro intravenoso³⁹.

Agonistas dopaminérgicos: por su grado de recomendación C, no se recomiendan durante el embarazo. Pueden inhibir la prolactina durante la lactancia^{40,45}.

Benzodiazepinas: el clonacepam es el tratamiento de elección en el SPI. En embarazadas en el segundo y tercer trimestre, se pueden recomendar dosis bajas de 0,5 o 1 mg por la noche. Hay que vigilar la aparición de síndrome de abstinencia en el neonato⁴¹.

Levodopa: se pueden recomendar pequeñas dosis de levodopa/carbidopa por la tarde o noche en pacientes con síntomas graves. Siempre teniendo en cuenta el riesgo-beneficio^{42,45}.

Opiáceos: en pacientes con síntomas muy graves durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, se pueden recomendar pequeñas dosis de tramadol. Estos pueden producir un síndrome de abstinencia de opiáceos en el neonato⁴³.

Otros: durante la lactancia se pueden considerar dosis bajas de gabapentina (300-900 mg/día)^{44,47}.

Conclusiones

En todas las mujeres que padecen o comienzan con trastornos del movimiento hiperkinéticos se debe valorar el riesgo-beneficio de los tratamientos, reducir al máximo la dosis eficaz o administrarlos de forma puntual en los casos en que sea posible. En aquellas enfermedades de causa hereditaria es importante un consejo genético para las familias. Es importante reconocer los trastornos del movimiento desencadenados durante el embarazo como determinadas distonías, coreas, temblor y síndrome de piernas inquietas.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses de los autores en este artículo.

Bibliografía

1. Fasano A, Elia AE, Guidubaldi A, Tonali PA, Bentivoglio AR. Dystonia gravidarum: A new case with a long follow-up. *Mov Disord.* 2007;22:564–6.
2. Lim EC, Seet RC, Wilder-Smith EP, Ong BK. Dystonia gravidarum: A new entity? *Mov Disord.* 2006;21:69–70.
3. Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI. Movement disorders and pregnancy: A review of the literature. *Mov Disord.* 2010;25:665–71.
4. Gwinn-Hardy KA, Adler CH, Weaver AL, Fish NM, Newman SJ. Effect of hormone variations and other factors on symptom severity in women with dystonia. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:235–40.
5. Rogers JD, Fahn S. Movement disorders pregnancy. *Adv Neurol.* 1994;64:163–78.
6. Kobayashi F T., Sugimura F M., Tokunaga F N., Naruse H, Nishiguchi T, Kanayama N, et al. Anticholinergics induce eclamptic seizures. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28:511–4.
7. Nageshwaran S, Nageshwaran S, Edwards MJ, Morcos M. Management of DYT1 dystonia throughout pregnancy. *BMJ.* 2011;4214, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.05.2011>.
8. Ratnayaka BD, Dhaliwal H, Watkin S. Drug points: Neonatal convulsions after withdrawal of baclofen. *BMJ.* 2001;323:85.
9. Méndez-Lucena C, Chacón Peña J, García-Moreno JM. Intrathecal baclofen for dystonia treatment during pregnancy: A case report. *Neurología.* 2016;31:131–2.
10. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:534–6.
11. Pearce CS. Can I treat this pregnant patient with botulinum toxin? *Pract Neurol.* 2014;14:32–3.
12. Aranda MA, Herranz A, del Val J, Bellido S, García-Ruiz P. Botulinum toxin A during pregnancy, still a debate. *Eur J Neurol.* 2012;19:e81–2.
13. Contarino MF, van Den Dool J, Balash Y, Bhatia K, Giladi N, Koelman JH, et al. Clinical Practice: Evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. *Front Neurol.* 2017;8:35.
14. Ostrem JL, Starr PA. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. *Neurotherapeutics.* 2008;5:320–30.
15. Scelzo E, Mehrkens JH, Botzel K, Krack P, Mendes A, Chabardes S, et al. Deep Brain Stimulation during Pregnancy and Delivery: Experience from a Series of “DBS Babies”. *Front Neurol.* 2015;6:191.
16. Ziman N, Coleman RR, Starr PA, Volz M, Marks WJ Jr, Walker HC, et al. Pregnancy in a Series of Dystonia Patients Treated with Deep Brain Stimulation: Outcomes and Management Recommendations. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2016;94:45–60.
17. Zielonka D, Ren M, de Michele G, Roos RAC, Squitieri F, Bentivoglio AR, et al. The contribution of gender differences in motor, behavioral and cognitive features to functional capacity, independence and quality of life in patients with Huntington’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;49:42–7.
18. Jerzak KJ, Mancuso T. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: A narrative review. *Curr Oncol.* 2018;25:176–80.
19. Baker JM, Hung AJ. Movement Disorders in Women. *Semin Neurol.* 2017;37:653–60.
20. Dostal M, Weber-Schoendorfer C, Sobesky J, Schaefer C. Pregnancy outcome following use of levodopa, pramipexole, ropirinoles, and rotigotine for restless legs syndrome during pregnancy: A case series. *Eur J Neurol.* 2013;20:1241–6.
21. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington’s disease. *Clin Genet.* 2013;83:221–31.
22. Tibben A, Dondorp WJ, de Wert GM, de Die-Smulders CE, Losekoot M, Bijlsma EK. Risk Assessment for Huntington’s Disease for (Future) Offspring Requires Offering Preconceptional CAG Analysis to Both Partners. *J Huntingtons Dis.* 2019;8:71–8.
23. Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: The epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res.* 2008;65:461–72.
24. Lichter DG, Finnegan SG. Influence of gender on Tourette syndrome beyond adolescence. *Eur Psychiatry.* 2015;30:334–40.
25. Seier M, Hiller A. Parkinson’s disease and pregnancy: An updated review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;40:11–7.
26. Kompolti K, Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Comella CL. Estrogen, progesterone, and tic severity in women with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology.* 2001;57:1519.
27. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and the newborn. *Pediatrics.* 2000;105:880–7.
28. Ornoy A. Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Pregnancy and Lactation. *Pharm Res.* 2018;35:46.
29. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. *N Engl J Med.* 2018;378:1802–10.
30. Clark LN, Louis ED. Essential tremor. *Handb Clin Neurol.* 2018;147:229–39.
31. Minar M, Habanova H, Rusnak I, Planck K, Valkovic P. Prevalence and impact of restless legs syndrome in pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34:71–366.
32. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med.* 2004;164:196–202.
33. Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wesström J, Fulda S, et al. When gender matters: Restless legs syndrome Report of the “RLS and woman” workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med Rev.* 2012;16:297–307.
34. Hubner A, Krafft A, Gadiant S, Werth E, Zimmermann R, Bassetti CL. Characteristics and determinants of restless legs syndrome in pregnancy: A prospective study. *Neurology.* 2013;80:738–42.
35. Srivannitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Restless legs syndrome and pregnancy: A review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:716–22.
36. Ramirez JO, Cabrera SA, Hidalgo H, Cabrera SG, Linnebank M, Bassetti CL, et al. Is preeclampsia associated with restless legs syndrome? *Sleep Med.* 2013;14:894–6.
37. Gupta R, Dhyani M, Kendzerska T, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Srivannitchapoom P, et al. Restless legs syndrome and pregnancy: Prevalence, possible pathophysiological mechanisms and treatment. *Acta Neurol Scand.* 2016;133:320–9.
38. Picchietti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, Lee KA, Manconi M, McGregor JA, et al., International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev.* 2015;22:64–77.
39. Vadasz D, Ries V, Oertel WH. Intravenous iron sucrose for restless legs syndrome in pregnant women with low serum ferritin. *Sleep Med.* 2013;14:1214–6.
40. Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Beau AB, Lacroix I, Damase-Michel C. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: A pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:263–70.
41. Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, Bengel J, Kassubek J, Trenkwalder C. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Med Rev.* 2014;18:153–64.
42. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, Winkelmann JW, et al. Treatment of restless legs syndrome:

- Evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord.* 2018;33:1077–91.
43. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al., National Birth Defects Prevention Study. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:314.e1–11.
44. Hurault-Delarue C, Morris JK, Charlton R, Gini R, Loane M, Pierini A, et al., EUROmediSAFE consortium. Prescription of antiepileptic medicines including valproate in pregnant women: A study in three European countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28:1510–8.
45. Seier M, Hiller A. Parkinson's disease and pregnancy: An updated review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;40:11–7.
46. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:427–45.
47. Burch R. Headache in Pregnancy and the Puerperium. *Neurol Clin.* 2019;37:31–51.
48. García-Ramos R, Santos-García D, Alonso-Cánovas A, Álvarez-Sauco M, Ares B, Ávila A, et al. Manejo de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento en mujeres en edad fértil: Parte 1. *Neurología.* 2020;36:141–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.010>.